

## Method of making uniform polymer particles

**Patent number:** US5015423  
**Publication date:** 1991-05-14  
**Inventor:** EGUCHI TAMIYUKI (JP); TSUNOMORI MICHITO (JP)  
**Applicant:** KANEKA FUCHI CHEMICAL IND (JP)  
**Classification:**  
- **international:** B29B9/10  
- **european:** B01J2/18; B29B9/00; C08J3/12A  
**Application number:** US19890430923 19891101  
**Priority number(s):** JP19860257627 19861029; JP19860261517 19861031;  
JP19860261518 19861031; JP19860270595 19861112

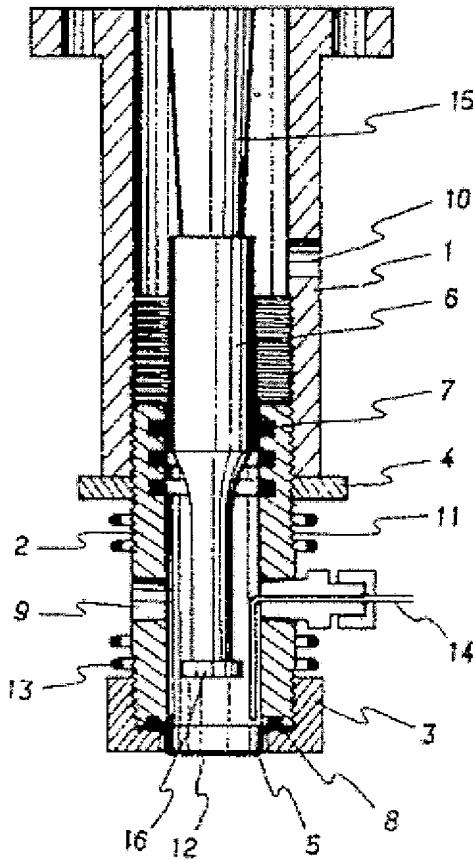
**Also published as:**

EP0265924 (A2)  
EP0265924 (A3)  
EP0265924 (B2)  
EP0265924 (B1)

[Report a data error here](#)

### Abstract of US5015423

Uniform polymer particles in a spherical form, having a three dimensional network structure, wherein not less than 80% by volume of the whole particles have a particle size within the range of +/-20% of the volume average particle size of said uniform polymer particles, and said uniform polymer particles do not include particles having a particle size of not more than 5% of the volume average particle size, a process for preparing the uniform polymer particles, an apparatus suitable for use in the process, and a method of direct extracorporeal hemo-perfusion treatment using the uniform polymer particles. The uniform polymer particles of the present invention can be also used in various uses such as a parent material for an ion exchange resin, an adsorbent, and a packing material for a chromatography.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑨日本国特許庁 (JP) ⑩特許出願公開  
⑪公開特許公報 (A) 昭63-115572

⑤Int.Cl. 4  
A 61 M 1/36

識別記号 333  
府内整理番号 7720-4C

⑥公開 昭和63年(1988)5月20日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑦発明の名称 直接血液灌流用球状粒子

⑧特願 昭61-261518

⑨出願 昭61(1986)10月31日

⑩発明者 江口民行 兵庫県神戸市北区甲子園台5-14-5  
⑪出願人 鎌淵化学工業株式会社 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号  
⑫代理人 弁理士 朝日奈宗太 外1名

内月 日 月

1 発明の名称

直接血液灌流用球状粒子

2 特許請求の範囲

- 容積平均粒径が80~400μmであって、80容積%以上の粒子の粒径が容積平均粒径の±20%以内に分布し、粒径が74μm未満の粒子が5容積%以上で、25μm未満の粒子が0.1容積%以下である直接血液灌流用球状粒子。
- 容積平均粒径が80~300μmである特許請求の範囲第1項記載の直接血液灌流用球状粒子。

3 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明は直接血液灌流用球状粒子に関する。

【従来の技術】

近年、種々の難治性疾患に対して吸着体を利用した血液の体外循環治療法が試みられ、その

効果も認められるようになった。周知のように、体外に出た血球成分は生理的に極めて不安定なため、異物と接触した際の血球成分の異物への付着による減少、溶血または凝血などの損傷を受けやすい。したがって、血液の体外循環治療では通常あらかじめ遠心分離機または血漿分離膜によって血液は不安定な血球成分と比較的安定な血漿成分とに分離され、病因子質を含む血漿が吸着体で処理される。しかし、血液を直接吸着体で処理できれば、体外循環治療システムが著しく簡素化されるだけでなく、患者への生理的な負担をも軽減させることができることは言うまでもない。

血液に損傷を与えるかどうか、すなわち血液適合性と吸着体の特性との関係については、化学的には不明な点が多いが、物理的には、圧力損失が小さく、吸着体の表面が滑らかであることが必要であるという点だけは明らかにされている。

球状活性炭吸着体は十数年前から直接血液灌

流システムに使用されてきた (T.H.S.Chang 他、Trans Amer.Soc.Artif.Int.Organs 17, 246, 1971、参照)。当初は活性炭粉の流出防止と化学的な血液適合性向上を補う目的で、吸着体の表面が親水性のポリマーで被覆されたものが使用されたが、最近では滑らかな表面を有する無被覆の活性炭が使用されるようになってきている (V. Bonomini and T.H.S Chang, "Hemoperfusion", 1981, ISBN 3-8055-3421-3 参照)。この事実は血液適合性と吸着体の化学的な特性との関係を予測し難いことを示している。また、これらの粒状活性炭は 0.5~3  $\mu\text{m}$  という比較的大きな平均粒径を持っている。粒状活性炭吸着体は血漿中の比較的分子量の小さい成分を吸着対象物質としているので、このように粒径が大きくても吸着成分は速やかに吸着される。しかし難治性疾患の病因物質は、数十万から数百万ダルトンの大分子量の物質であるは多いが多い。このような物質は拡散速度が小さいため、実用的な吸着速度をうるためには吸着

化学的には不明な点が多い。

そこで本発明者は吸着体の物理的特性にのみ着目することによって、粒径が 400  $\mu\text{m}$  以下の吸着体であっても、圧力損失の増大または溶血などの問題が起こらない直接血液灌流用球状粒子を提供するために鋭意研究を重ね、そして直接血液灌流しうるための必要特性を調べた結果、容積平均粒径が 80~400  $\mu\text{m}$  という小さい吸着体であっても全粒子中の 80% 以上の粒子が容積平均粒径の  $\pm 20\%$  以内に分布し、粒径 74  $\mu\text{m}$  未満の粒子が 5 容積 % 以下で、粒径 25  $\mu\text{m}$  未満の粒子が 0.1 容積 % 以下であれば実用的な血液灌流用のもとで溶血や圧力損失の増大といった問題点が発生せず、直接血液を灌流しうることを見出し、本発明を完成するに至った。また、このような極めて粒径分布の小さい吸着体自身、従来にない方法によってつくるなければならぬことも明らかになった。

#### [問題点を解決するための手段]

本発明は容積平均粒径が 80~400  $\mu\text{m}$  であって、

体の粒径はおよそ 400  $\mu\text{m}$  以下、好ましくは 300  $\mu\text{m}$  以下であることが要求される。しかしながら、このような粒径の小さい粒状活性炭を用いて直接血液を灌流した例は知られていない。粒径が 74~210  $\mu\text{m}$  の様翻型ポリビニルアルコールゲルを使用して直接血液灌流を試みた例 (市川他、人工臓器 12(1), 116, 1983 参照) があるが、血液適合性に関する基礎的な資料となる溶血の有無と圧力損失のデータが記載されていない。

#### [発明が解決しようとする問題点]

前記したように粒径がおよそ 400  $\mu\text{m}$  以下の吸着体を用いて直接血液を灌流するためには、その吸着体についてどのような物理的な特性が必要であるかは明らかにされていないが、少なくとも圧力損失が小さく、吸着体の表面が滑らかであることが必要である。さらに、従来使用されてきた吸着体は広い粒径分布を持っているために吸着体のいかなる特性で血液適合性を評価すればよいのかも不明であった。前記したように血液適合性と吸着体の特性との関係について

80容積 % 以上の粒子の粒径が容積平均粒径の  $\pm 20\%$  以内に分布し、粒径が 74  $\mu\text{m}$  未満の粒子が 5 容積 % 以上で、25  $\mu\text{m}$  未満の粒子が 0.1 容積 % 以下である直接血液灌流用球状粒子に関する。

#### [実施例]

まず、本明細書で用いられる特定の用語の意味および測定方法などを説明する。

直接血液灌流とは、血液の体外循環治療をおこなう際に、血球と血漿を分離することなしに血液を吸着体で処理することである。また、吸着体または球状粒子とは、回転橢円体状のなめらかな面を有する形状物を意味する。

容積平均粒径はつぎのような方法で測定される。まず粒子を JIS 標準ふるいを用いて水を分散液とした湿式ふるいによって分け、つぎに各ふるい上にとらえられた粒子をそれぞれ集め、一昼夜放置した後にそれぞれの沈降体積を測定し、次式により容積平均粒径を求める。

$$[\text{容積平均粒径} (\mu\text{m})] = \frac{\sum Di \cdot Vi}{\sum Vi}$$

(式中、 $D_f$ はふるいの目開き、 $V_f$ は目開き $D_f$ のふるい上に捕えられた粒子の沈降体積である)。また $D_{\mu m}$ 未満の粒子とは、目開き $D_{\mu m}$ のふるいを通過する粒子を意味し、 $D_{\mu m}$ 以上の粒子とは、目開き $D_{\mu m}$ のふるいを通過しない粒子を意味する。

血液適合性はつきの方法によって判定される。すなわち、内径7mm、長さ100mmのカラムを作製し、粒子の洩れ出しを防止するためにカラムの両端に目開き20μmのポリエスチル製スクリーンを固定する。つぎに粒子を該カラムに充填するときには、粒子の沈降体積のおよそ5倍の氷に粒子を分散させ、気泡ガスが混入しないよう確認しながらこの分散液を5ml/分の速さでカラム内に送ることによって粒子をカラムに満たす。

血液の流量は実際の治療システムでは少なくとも50ml/分灌流することおよび実際に使用するカラムはこの試験カラムのおよそ100倍の断面積を有することを考慮して、平均線速度を1.3cm/分とした。

わちポリマー溶液を開口部が一定の流量で、一定の周期的な亂れを加えながら同符号の電荷を帯びた均一な小滴として気相中に噴出させたのち、該ポリマーの非溶剤であつてかつ該溶液の溶剤と溶けあい、かつ該小滴に自然にぬれる表面張力を有する凝固剤に衝突による大きな変形を生じさせない飛行距離以上を経過させた後に侵入させることによって粒径分布のきわめて狭い、球状ポリマー粒子がえられ、この粒子を用いて本発明の実施を行なった。

均一な粒径を有する粒子を緻密に充填したとき、粒子間を通りうるもの粒径はこの粒子径の15%程度になる。すなわち、粒子径が70μm程度になると、粒子間に赤血球が詰まるおそれが生ずる。実際に平均粒径がおよそ80μm以上なければ、圧力損失が大きくなりすぎる。したがつて、球状粒子の容積平均粒径は80~400μm、好みくは80~300μmである必要がある。かかる平均粒径が80μm未満のはあい、粒子間に赤血球が詰まり、圧力損失が100mmHgをこえるので好

血液適合性はこの平均線速度で37°Cに保温した牛の血液を流し、1時間後のカラム出入口の圧力差、すなわち圧力損失を測定し、溶血の有無を確認することによって判定された。溶血がなく、圧力損失が100mmHg以下であることを血液適合性が良いという判定の基準にした。ただし、溶血の有無はカラムから出た血液を遠心分離し、血漿が著しく着色していれば溶血がある、なければ溶血がないと判定した。

前記のように血液適合性と粒子の化学的特性との関係は不明な点が多く、素材を限定することができなかつたので、便宜上素材として酢酸セルロースとセルロースを用いた。

通常入手可能な粒子、たとえばクロマトグラフィー用粒子は広い粒径分布を持っている。分级を繰返せばこのような粒子からでも前記のような狭い粒径分布を持つ粒子をうることは不可能ではないが、収率も小さく実用的ではない。

そこで本発明者は、本発明者らの先願(特願昭61-24591号)明細書に記載された方法、すな

ましくない。また、400μmをこえるはあい、大分子量を有する病原物質を吸着する能力が小さいため好ましくない。また、該球状粒子の80容積%以上の粒子が容積平均粒径の±20%以内に分布している必要がある。かかる80容積%以上の粒子が容積平均粒径の-20%未満のはあい、圧力損失の増大や溶血をおこすので好ましくない。また、+20%をこえるはあい、吸着能力が低下するので好ましくない。また、平均粒径が80μm以上であつても、74μm未満の粒子の存在量を5容積%以下にしなければならない。かかる粒子量が5容積%をこえるはあい、圧力損失は100mmHgをこえるので好ましくない。

治療目的で血液を直接灌流するはあいには、微小な粒子が血液中に流出してはならない。そのため吸着体を充填した容器の血液出口には可能な限り、目開きの小さいフィルターがつけられるが、他方、赤血球は10μm近い大きさを持っているので、赤血球が損傷を受けないようにする必要もあり、そのためにはフィルターの

目開きは少なくとも20μm以上であることが望ましい。したがって、粒径が25μm未満の粒子の量は0.1容量%以下である必要がある。このようなカラムに粒径が25μm未満の粒子を0.1容量%以上含む粒子を充填するとフィルターが目詰まりする。しかしながら、前記の本発明者らの球状ポリマー粒子の製造方法によれば、25μm未満の粒子をほとんど含まないか、あるいはまったく含まないものさえつくることができる。

本発明に使用される粒子は当然ながら少なくとも100mmHgの圧力損失では変形しなく強度を持たなければならぬ。この強度はカラムに水を流したとき、圧力損失と流速の関係が少なくとも100mmHgまではほぼ直線的であることによって確かめられる。

以上の物理的な特性を有する本発明の吸着体を使用すれば、大分子量の病原物質をも直接血球灌流することによって、すみやかに除去することが可能となり、その価値は大きい。

つぎに本発明の直接血液灌流用球状粒子を実

この粒子を水に懸濁させ、44μm、63μm、74μm、88μm、105μm、125μmおよび149μmの目開きを有するふるいを使って混式でふるい分けた。44μmのふるいの濾出液と各ふるいに捕えられた粒子をそれぞれ水に懸濁させた液を、一昼夜放置したのち沈降体積を測定し、容積平均粒径と粒径分布を求めた。容積平均粒径は100μmで、74μm未満の粒子は1容量%以下で、44μm未満の粒子は確認できなかった。また容積平均粒径の±20%以内に少なくとも97%の粒子が分布した。

この粒子を沈降体積の約5倍の水に懸濁させて出口側に目開き20μmのポリエスチル製のフィルターをつけた、内径7mm、長さ100mmのポリエチレン製のカラムに5ml/分の流速で送った。粒子がカラムに一杯まで入ったところで、懸濁液の輸送を止め、入口側にも目開き20μmのフィルターのついたキャップをかぶせた。

血液9容量部に対し、抗凝固剤として、クエン酸ナトリウムの3.1%トリス緩衝液を1容量部加えた牛の血液を37°Cで保温し、上記のカラム

施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

#### 実施例1

酢酸セルロース(酢化度61.5%)の濃度が5重量%となるようにジメチルスルホキシドとブロビレングリコールの重量比で6対4の混合液に溶解した。この溶液を90°Cに加温し、50μmのノズルから流速18ml/秒で25kHzの一定振動を加えながら噴出させ、均一液滴をつくった。この液滴に電荷を帯びさせるために、ノズル下面から約2mmの位置に幅20mm、板間距離10mmの平行板電極を置き、ノズルとの間で500Vの電圧を与えた。ノズルから約50cmの位置にエタノール40%水溶液の入った、接地したステンレス容器を置いた。

電荷を帯び、ひとつひとつ均一に噴出した小液滴は、エタノール水溶液に侵入すると凝固し、球状の粒子になった。この粒子を水洗し、さらに水に浸したままで120°Cで30分間加熱した。

ムに0.5ml/分の流量で流した。圧力損失は経時的に徐々に上昇したが、1時間後も85mmHgであった。また溶血もなかった。

#### 比較例1

市販のクロマトグラフィー用硬質セルロース粒子を、目開き25μm、44μm、63μm、74μm、88μm、105μm、125μmおよび149μmのふるいを使って実施例1と同様にしてふるい分けた。25μm未満の粒子の容積分率は0.3容量%で、74μm未満の粒子は7.7容量%であった。また容積平均粒径は95μmで、容積平均粒径の±20%以内の粒子は、多くとも66%であった。

この粒子を用いて実施例1と同様にしてカラムをつくり、牛の血液を流したところ、30分後に圧力損失が172mmHgに達したので、血液の灌流を止めた。またカラムから流出した血液は溶血していた。

以上の結果から、本発明の直接血液灌流用球状粒子を用いたばあい、圧力損失の増大が1時間経過後も100mmHg以下であり、血液適合性に

昭和62年6月8日

優れていることがわかる。

## [発明の効果]

本発明の直接血液灌流用球状粒子は、容積平均粒径が80~400μmという小さい吸着体であるので、大分子量の病因物質を効果的に吸着させることが可能である。同時にこのように容積平均粒径の小さい吸着体であっても、全粒子中の80容積%以上の粒子が容積平均粒径の±20%以内に分布し、粒径74μm未満の粒子の容積分率が5容積%以下で粒径25μm未満の粒子の容積分率が0.1容積%以下であれば、血球成分が損傷を受けたり、圧力損失が増大するといった問題を起こさずに直接血液を灌流することができるという効果を奏する。

特許庁長官 黒田明雄

## 1 事件の表示

昭和61年特許願第261518号

## 2 発明の名称

直接血液灌流用球状粒子

## 3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪市北区中之島三丁目2番4号

名称 (094) 錦淵化学工業株式会社

代表者 斎納真人

特許庁

62.6.9

出願第261518号

錦淵化学工業株式会社

代表者 斎納真人

## 4 代理人 〒540

住所 大阪市東区谷町2丁目37番地 NSビル

氏名 (6522) 斎納士 朝日奈宗太

電話 (06) 943-8922(代)

ほか1名

特許庁

特許出願人 錦淵化学工業株式会社

代理人 斎納士 朝日奈宗太 ほか1名

印鑑

## 5 補正の対象

(1) 明細書の「発明の詳細な説明」の欄

## 6 補正の内容

(1) 明細書11頁17~18行の「直接血球灌流」を  
「直接血液灌流」と補正する。

以上